

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ С
ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (СТ)(19) ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
Международное бюро(43) Дата международной публикации:
6 января 2005 (06.01.2005)

PCT

(10) Номер международной публикации:
WO 2005/000350 A1(51) Международная патентная классификация⁷:
A61K 39/395, A61P 31/12

(21) Номер международной заявки: PCT/RU2002/000369

(22) Дата международной подачи:
2 августа 2002 (02.08 2002)

(25) Язык подачи: русский

(26) Язык публикации: русский

(71) Заявитель (для всех указанных государств, кроме
(US): ГОЛЬДБЕРГ Евгений Данилович [RU/RU];
634029 Томск, ул. Советская, д. 46, кв. 25 (RU)
[GOLDBERG, Evgeny Danilovich, Tomsk (RU)].
ДЫГАЙ Александр Михайлович [RU/RU];
634050 Томск, пр. Ленина, д. 44, кв. 7 (RU) [DY-
GAY, Alexandr Mikhailovich, Tomsk (RU)].

(71) Заявители и

(72) Изобретатели: ЭПШТЕЙН Олег Ильич [RU/RU];
103064 Москва, Б.Казённый пер., д. 4, кв. 41 (RU)
[EPSHTEIN, Oleg Ilich, Moscow (RU)].(74) Агент: ПОПОВ Андрей Сергеевич; 103009 Москва,
Средний Кисловский пер., д. 7/10, кв. 26 (RU)
[POPOV, Andrei Sergeevich, Moscow (RU)].(81) Указанные государства (национально): AE, AG,
AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ,
EE, EC, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Указанные государства (регионально): ARIPO па-
тент (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), евразийский патент (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), европейский патент
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR),
патент OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Опубликована

С отчётом о международном поиске.

В отношении двухбуквенных кодов, кодов языков и дру-
гих сокращений см. «Пояснения к кодам и сокращениям»,
публикуемые в начале каждого очередного выпуска Бюл-
летеня PCT.

(54) Title: MEDICATION AND METHOD FOR TREATING PATHOLOGICAL SYNDROME

(54) Название изобретения: ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО СИН-
ДРОМА(57) Abstract: The inventive antibody-based medication comprises an activated form of small or ultra-small doses of anti-
interferon monoclonal, polyclonal or natural antibodies which are produced by repeated successive dilution and an external
action, preferably using homeopathic technology. In order to produce antibodies, human or heterologous alpha, beta or gamma,
including recombinant interferon is used, the mixture of different, mainly centesimal homeopathic dilutions being used. The
inventive method for treating a pathological syndrome whose mechanisms of formation are influenced by the interferon action
consists in using the activated forms of small or ultra-small doses of anti-interferon monoclonal, polyclonal or natural antibodies
which are produced by repeated successive dilution and an external action.

[Продолжение на след. странице]

WO 2005/000350 A1



(57) Реферат: Лекарственное средство на основе антител содержит активированную форму моноклональных, поликлональных или естественных антител к интерферону в малых или сверхмалых дозах, приготовленную путем многократного последовательного разведения и внешнего воздействия, преимущественно по гомеопатической технологии. При этом для получения антител используют человеческий или гетерологичный интерферон альфа, бета или гамма, в том числе рекомбинантный, причем используют смесь различных, преимущественно сотенных, гомеопатических разведений. Способ лечения патологического синдрома, на механизмы формирования которого оказывает воздействие интерферон, заключается в том, что используют активированные формы антител к альфа, бета или гамма интерферону в малых или сверхмалых дозах, полученные путем многократного последовательного разведения и внешнего воздействия.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО СИНДРОМА ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Изобретение относится к области медицины и может быть использовано для лечения и профилактики острых и хронических инфекционных заболеваний, преимущественно вирусной этиологии, а также для оказания иммуномодулирующего воздействия.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Из уровня техники известно использование антител для лечения патологических синдромов (SU 1331508 А, А 61 К 39/00, 1984; SU 1730144 А1, С 12 N 7/00, 1992).

Известны также лекарственные препараты (сыворотки, иммуноглобулины) на основе антител, используемых в терапевтических дозах (например, см. Регистр лекарственных средств России, Энциклопедия лекарств, 7-е изд., 2000, стр.358-359).

Однако использование данных препаратов может быть сопряжено с нежелательными побочными эффектами в связи с введением в организм значительных доз чужеродного белка.

Известен способ лечения патологического синдрома, на механизмы формирования которого оказывают влияние различные формы интерферона, путем введения последнего в организм (см., например, Клиническая иммунология и аллергология, под ред. Л.Йегера, М., «Медицина», 1990, т.3, с.479-482).

РАСКРЫТИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение направлено на создание эффективного и безопасного препарата с иммуностропной активностью, не вызывающих формирования толерантности, путем использования активированных форм антител.

Решение поставленной задачи обеспечивается тем, что лекарственное средство содержит активированную (потенцированную) форму моноклональных, поликлональных или естественных антител к интерферону в малых или сверхмалых дозах, приготовленную путем многократного последовательного разведения и внешнего воздействия, преимущественно по гомеопатической технологии.

Активация (потенцирование) антител к интерферону приводит к тому, что в их сверхразбавленных растворах (или насыщенных ими носителях лекарственных средств) сохраняется биологическая (фармакологическая) активность, проявляющаяся в модификации молекулярно-клеточных и системных эффектов, опосредуемых

интерфероном или его рецепторами. При этом, в отличие от действия физиологических доз (неактивированных форм) антител к интерферону, подавления активности интерферона не происходит.

Для получения антител используют человеческий или гетерологичный интерферон альфа, бета или гамма, в том числе рекомбинантный.

Полученное в соответствии с изобретением лекарственное средство представляет собой новый иммуностропный фармакологический препарат, который характеризуется выраженной специфической фармакологической активностью, отсутствием побочных эффектов при сохранении терапевтического действия, экологической чистотой и низкой себестоимостью. В отличие от неактивированных форм антител, применяемых, в том числе в малых дозах, активированные по гомеопатической технологии (потенцированные) антитела к интерферону оказывают воздействие, не подавляющее активность эндогенного интерферона, а действуют чаще синергически (однаправленно) с интерфероном, усиливая, в частности, индукцию различных форм эндогенного интерферона.

Предпочтительно использование смеси различных, преимущественно сотенных, гомеопатических разведений.

Способ лечения патологического синдрома, на механизмы формирования которого оказывают воздействие интерферон, заключается в том, что используют активированные формы сверхмалых доз антител к альфа, бета или гамма-интерферону, полученные путем многократного последовательного разведения и внешнего воздействия.

ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ.

Лекарственный препарат готовят преимущественно следующим образом.

Рекомбинантный гамма-интерферон, экспрессируемый в культуре *Escherichia coli*, очищенный путем электрофореза и содержащий не менее 97% активной субстанции, используют в качестве иммуногена в гибридной технологии для получения моноклональных антител. Полученные моноклональные антитела очищают методом аффинной хроматографии с белком А.

Методика получения моноклональных антител описана, например, в книге: Иммунологические методы/ под ред. Г.Фримеля, М., Медицина, 1987, с.9-33.

Выделенные антитела к рекомбинантному гамма-интерферону человека последовательно многократно разводят и подвергают внешнему механическому воздействию до получения сверхмалых или малых доз, например, по гомеопатической технологии потенцирования (см. Гомеопатические лекарственные средства. Руководство по описанию и изготовлению, В.Швабе, Москва, 1967, с.12-38). При этом производят

равномерное уменьшение концентрации путем последовательного разведения 1 объемной части исходной субстанции (антител) в 9 объемных частях (для десятичного разведения D) или в 99 объемных частях (для сотенного разведения C) нейтрального растворителя с многократным вертикальным встряхиванием каждого полученного разведения и использованием преимущественно отдельных емкостей для каждого последующего разведения до получения требуемой дозы (потенции).

Внешнюю обработку в процессе уменьшения концентрации также можно осуществлять ультразвуком, электромагнитным или иным физическим воздействием.

Используют приготовленное таким образом лекарственное средство, преимущественно, в принятых в гомеопатической практике лекарственных формах и разведениях, в виде спиртовых или водных растворов или таблеток (гранул), полученных путем пропитывания до насыщения содержащегося в лекарственной форме наполнителя потенцированным раствором или непосредственным введением последнего в жидкую лекарственную форму.

Пример 1.

При изучении влияния антител к интерферону на гуморальный иммунный ответ производили иммунизацию мышей эритроцитами барана (тимусзависимый корпускулярный антиген). Затем в течение 5 дней мышам перорально вводили препарат, содержащий потенцированные по гомеопатическому методу поликлональные овечьи антитела к мышьиному альфа-интерферону (а-ИФН) в смеси разведений C12+C30. В первый день 5-дневного курса мышам также вводили однократно внутривенно циклофосфан (1/2 максимальной переносимой дозы). Через 5 дней при оценке параметров гуморального иммунного ответа выявлено, что введение потенцированных антител к а-ИФН способствуют повышению функциональной активности антителообразующих клеток в селезенке и нарастанию титров гемагглютининов в сыворотке крови, особенно значимому на фоне иммуносупрессии. Таким образом, заявленный препарат стимулирует гуморальный иммунный ответ.

Пример 2.

При изучении влияния активированных форм сверхмалых доз антител к интерферону на выраженность реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) мышей подкожно иммунизировали эритроцитами барана (ЭБ), разрешающую дозу ЭБ вводили в подушечку задней лапы в конце 10-дневного курса перорального введения

препарата, содержащего потенцированные по гомеопатическому методу моноклональные антитела (АТ) к мышьяному бета-интерферону (б-ИФН) в смеси разведений С12+С30+С200, в количестве 0.2 мл.

Параллельно в контрлатеральную лапу вводили физиологический раствор в том же объеме. Интенсивность реакции оценивали через 24 ч по индексу реакции (ИР), который вычисляли индивидуально для каждого животного по формуле:

$$\text{ИР (\%)} = (\text{Р}_0 - \text{Р}_\text{к}) / \text{Р}_\text{к} \times 100,$$

где Р_0 - масса опытной лапы, $\text{Р}_\text{к}$ - масса контрольной лапы.

Полученные данные представлены в таблице 1.

Таблица 1. Влияние потенцированных АТ к б-ИФН на интенсивность реакции ГЗТ.

Показатели	Экспериментальные группы	
	ЭБ	АТ к б-ИФН + ЭБ
ИР ГЗТ	28,00±2,34	36,60±2,00 $\text{Р}_{\text{к1}}=0,026$

Из приведенных в таблице 1 данных следует, что АТ к б-ИФН активизируют функцию Т-эффекторов, что выражается в усилении реакции гиперчувствительности замедленного типа в ответ на сенсibilизацию эритроцитами барана.

Пример 3.

При изучении действия активированных форм сверхмалых доз антител к интерферону на фагоцитарную активность нейтрофилов перитонеального экссудата оценивали фагоцитарную активность нейтрофилов через 24 ч после окончания 10-дневного курса подкожного введения естественных антител (АТ) к гамма-интерферону (г-ИФН) в гомеопатическом разведении D60 в количестве 0.1 мл.

Фагоцитарную активность оценивали по способности этих клеток поглощать суточную культуру *St. aureus*, штамм 209 (концентрация взвеси микробов - 100 млн/мл). При этом учитывали процент нейтрофилов, поглотивших микробы (фагоцитарный индекс - ФИ) и среднее число стафилококков, поглощенное одной клеткой (фагоцитарное число - ФЧ).

Таблица 2. Влияние АТ к г-ИФН на фагоцитарную активность нейтрофилов

Показатели	Экспериментальные группы	
	ЭБ	АТ к г-ИФН
ФИ (%)	8,80±1,36*	29,20±3,20 $\text{Р}_{\text{к1}}=0,0004$

ФЧ	7,61±1,24	8,78±2,33
----	-----------	-----------

Приведенные в таблице 2 результаты этих опытов показывают, что АТ к г-ИФН существенно стимулируют фагоцитоз (по сравнению с контрольной группой (иммунизация ЭБ) за счет увеличения доли нейтрофилов, способных поглощать стафилококки.

Пример 4.

Больная К., 62 лет, обратилась с жалобами на повторяющиеся приступы лихорадки, сопровождающейся высыпаниями на грудной клетке и болями по ходу межреберных нервов. Поставлен диагноз: «рецидивирующий опоясывающий герпес». Общепринятая терапия (противовирусные средства, анальгетики) не принесла стойкого результата. В результате ежедневного приема потенцированных моноклональных антител к гамма-интерферону человека С1000 – по 1 таблетке 2 раза в день – на 3-й день лечения лихорадка и болевой синдром купированы. На 7-й день лечения высыпания практически исчезли. Больной рекомендован профилактический прием по 1 таблетке через день. В течение 1 года рецидивов герпеса не отмечено.

Пример 5.

Больной Ш., 5 лет, наблюдается по поводу рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей (болеет риноларинготрахеитом в течение 10 дней каждые 2 месяца). При оценке иммунного статуса выявлено снижение содержания в периферической крови CD4+ лимфоцитов, нейтрофильных лейкоцитов, гамма-интерферона. Больному назначены потенцированные поликлональные (иммунные) антитела к рекомбинантному гамма-интерферону человека в смеси разведений D24+C30+C200 – по 1 таблетке ежедневно. В течение четырех месяцев у ребенка отсутствуют рецидивы ОРЗ; со слов родителей, он стал более активным, восполнил дефицит веса. Повторная оценка иммунного статуса через 6 месяцев после начала лечения выявила нормализацию показателей клеточного и гуморального иммунитета.

Пример 6.

Больной П. 34 лет обратился с жалобами на ринит, боль в носоглотке, субфебрилитет. Поставлен диагноз: «ОРВИ». Интраназальный прием капель потенцированного водного раствора моноклональных антител к рекомбинантному человеческому гамма-интерферону С12 – 0,1 мл по 3 раза в день нормализовал самочувствие пациента через 2 суток. При повторном осмотре катаральных явлений не выявлено.

Пример 7.

Больной С., 32 лет, поступил на вторые сутки заболевания в инфекционное отделение с диагнозом «грипп, тяжелое течение». Впоследствии диагноз подтвержден вирусологически. При поступлении: состояние тяжелое, гипертермия до 41.6°C , сознание спутанное, дыхание затрудненное, сухой кашель. При аускультации: в легких дыхание везикулярное. Назначено: моноклональные антитела к человеческому гамма-интерферону, смесь потенций С12+С30+С200, каждые 2 часа – по 1 мл водного раствора подкожно. В течение 6 часов температура тела снизилась до 37.4°C , общее состояние стало удовлетворительным. В последующие три дня получал препарат 2 раза в сутки парентерально по 1 мл водного раствора. На четвертые сутки лечения: состояние удовлетворительное, температура 36.4°C , отмечает общую слабость. Выписан в удовлетворительном состоянии на пятые сутки после поступления.

Пример 8.

Больной У., 27 лет. Обратился к урологу через месяц после начала заболевания с жалобами на неприятные ощущения, зуд, боль в уретре, частые позывы к мочеиспусканию и выделения слизистого характера. При детальном опросе также отмечает боли в голеностопных суставах и слизисто-гнойные выделения из глаз. Объективно: губки уретры гиперемированы, отечны, слипаются. При лабораторном исследовании отделяемого из уретры методом иммунофлуоресценции выявлена *Chlamidia trachomatis*. Назначено: смесь поликлональных антител к человеческому альфа- и гамма-интерферону в гомеопатическом разведении С1000 – по 1 таблетке ежедневно в течение 2 недель. Через 5 дней после начала лечения больной отметил заметное уменьшение субъективных симптомов и выделений из уретры и глаз. По окончании курса лечения проведен повторный иммунофлуоресцентный анализ секрета простаты на присутствие *Chlamidia trachomatis*. Результат отрицательный. Рекомендован прием препарата через день в течение двух недель. При повторной явке жалоб не предъявляет, признаков переднего уретрита и конъюнктивита не выявлено.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Лекарственное средство на основе антител, характеризующееся тем, что содержит активированную форму моноклональных, поликлональных или естественных антител к интерферону в малых или сверхмалых дозах, приготовленную путем многократного последовательного разведения и внешнего воздействия, преимущественно по гомеопатической технологии.
2. Лекарственное средство по п.1, характеризующееся тем, что для получения антител используют человеческий или гетерологичный интерферон альфа, бета или гамма, в том числе рекомбинантный.
3. Лекарственное средство по п.1 или 2, характеризующееся тем, что используют смесь различных, преимущественно сотенных, гомеопатических разведений.
4. Способ лечения патологического синдрома, на механизмы формирования которого оказывает воздействие интерферон, характеризующийся тем, что используют активированные формы антител к альфа, бета или гамма-интерферону в малых или сверхмалых дозах, полученные путем многократного последовательного разведения и внешнего воздействия.
5. Способ лечения патологического синдрома по п.4, характеризующийся тем, что используют смесь различных гомеопатических разведений.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/RU 02/00369

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A 61 K 39/395, A 61 P 31/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC -7:

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) -7:

A 61 K 39/395, A 61 P 31/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/97842 A1 (EPSHTEIN O. I.) 27.12.2001, the abstract, page 72	1-5
Y	RU 98109384 A (CHERNOVA O.V.) 10.03.2000, the abstract	1-5
Y	US 6136309 A (YEDA RES & DEV), 24.10.2000	1-5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 December 2002 (23.12.2002)

Date of mailing of the international search report

26 December 2002 (26.12.2002)

Name and mailing address of the ISA/

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Международная заявка №
PCT/RU 02/00369

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ: А 61 К 39/395, А 61 Р 31/12

Согласно международной патентной классификации (МПК-7)

В. ОБЛАСТИ ПОИСКА:

Проверенный минимум документации (система классификации и индексы) МПК-7:

А 61 К 39/395, А 61 Р 31/12

Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки:

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, поисковые термины):

С. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X	WO 01/97842 A1 (ЭПШТЕЙН О.И.), 27.12.2001, реферат, с. 72;	1-5
Y	RU 98109384 A (ЧЕРНОВА О.В.), 10.03.2000, реферат;	1-5
Y	US 6136309 A (YEDA RES & DEV), 24.10.2000	1-5

☐ последующие документы указаны в продолжении графы С.

☐ данные о патентах-аналогах указаны в приложении

* Особые категории ссылочных документов:

А документ, определяющий общий уровень техники

Е более ранний документ, но опубликованный на дату

международной подачи или после нее

О документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

Р документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета и т.д.

Т более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

Х документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень

У документ, порочащий изобретательский уровень в сочетании с одним или несколькими документами той же категории

& документ, являющийся патентом-аналогом

Дата действительного завершения международного поиска: 23 декабря 2002 (23.12.2002)

Дата отправки настоящего отчета о международном поиске: 26 декабря 2002 (26.12.2002)

Наименование и адрес Международного поискового органа
Федеральный институт промышленной собственности

РФ, 123995, Москва, Г-59, ГСП-5, Бережковская наб., 30,1 Факс: 243-3337, телетайп: 114818 ПОДАЧА

Уполномоченное лицо:

Н. Литвиненко

Телефон № 240-25-91

Форма PCT/ISA/210 (второй лист)(июль 1998)